Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. Keeser

Über die Wirkungen von Coffein und Theobromin auf das isolierte Meerschweinherz

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

HANS MICHAELIS
Zahnarzt

Hamburg 1939

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Oelkers
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

Dissertationsdruck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

In allen Gegenden der Erde werden von den Menschen Pflanzen oder deren Früchte als anregende Genußmittel gebraucht, die die bekanntesten Substitutionsprodukte des als Purin bezeichneten Kerns $C_5H_4N_4$, das Coffein und Theobromin, neben Theophyllin enthalten. Bis um die Mitte des vorigen Jahrhunderts wußte man wissenschaftlich erfaßt so gut wie nichts von diesen Stoffen. Wohl wußte man rein erfahrungsgemäß von den Pflanzen, die diese Genußmittel lieferten, daß diese auf den Menschen anregend wirken. Man gebrauchte die Extrakte dieser Pflanzen, die heute von fast jedem Kulturmenschen täglich eingenommen werden, gegen Kopfschmerzen, zur Bekämpfung von Ermüdungserscheinungen, zur Verbesserung geistiger Leistungen, sowie gegen die Folgen übermäßigen Alkoholgenusses.

Mit den Fortschritten der Wissenschaft, etwa ab 1850 herum, begannen die Wissenschaftler, sich mit diesen Genußmitteln eingehender zu beschäftigen. Und es ist wohl das Verdienst des Müchener *Voit*, der (1860) neben dem Dorpater *Johannsen*[1] als einer der ersten Untersuchungen über die Wirkungen von Kaffee bzw. Kaffein anstellte und veröffentlichte. Heute liegt eine große Reihe von experimentellen Untersuchungen vor, durch die man sich Klarheit über Coffein und Theobromin, sowie über die pharmakologische Wirkung dieser Stoffe zu verschaffen suchte. So zahlreich auch die wissenschaftlichen Veröffentlichungen sind, in vielen Punkten konnte doch noch keine völlige Klarheit über Wert und Wirkung der verschiedenen Purinderivate erbracht werden.

Unsere Kenntnisse über die Chemie von Coffein und Theobromin verdanken wir in erster Linie einer Veröffentlichung *Emil Fischer's*, der 1907 durch seine „Untersuchungen in der Puringruppe" die Struktur dieser Stoffe erforschte und damit auch die Möglichkeit für ihre synthetische Herstellung gab. Nach diesen Untersuchungen sind Coffein, welches in der Coffea, Thea chinensis, Paulinia sarbilis, Ilex paraquariensis, Cola acuminata usw. und Theobromin, welches neben Coffein in der Theobroma Cacao bis zu 2%, z. T. in freiem Zustande, in der Cola acuminata in geringeren Mengen vorkommt, Derivate des Purins ($C_5H_4N_4$) einem der Harnsäure und dem Xanthin nahe stehenden Stoff. Xanthin oder $C_5H(CH_3)_3N_4O_2 + H_2O$ ist ein Dioxypurin; Coffein ein Trimethylxanthin oder Trimethyldioxypurin von der Formel $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$ (Mol. Gew. 212). Theobromin von der Formel $C_7H_8N_4O_2$ (Mol. Gew. 180,1) ist ein Dimethylxanthin ($C_5H_2(CH_3)_2N_4O_2$) oder Dimethyldioxypurin. Auch Theophyllin ist ein Dimethyldioxypurin von der Formel $C_7H_8N_4O_2 + H_2O$ (Mol. Gew. 198).

Synthetisch wurden Coffein und Theobromin zum ersten Male von *Fischer* und *Ach* hergestellt. Bis dahin wurden diese Verbindungen durch Chloroformextraktion aus den Pflanzen gewonnen. Beide Stoffe sind in Wasser schwer löslich; Theobromin noch weniger als Coffein. Deshalb werden vielfach leichter lösliche Additionsprodukte mit entsprechenden Salzen angewandt. Wir verwandten für unsere Versuche Coffeinum hydrochloricum von der Formel $C_8H_{10}N_4O_2$, $HCl + 2H_2O$ (Mol. Gew. 265,5), welches etwa 79% Coffein, und Theobromino-natrium aceticum (Agurin) von der Formel $C_7H_7NaN_4O_2 + C_2H_3NaO_2$ (Mol. Gew. 284,1), welches etwa 63% Theobromin enthält. Es entsprechen daher 125 mg Coffeinum hydrochloricum annähernd 100 mg Coffein und 157,5 mg Theobromino natrium aceticum annähernd 100 mg Theobromin.

Die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über die Coffeinwirkungen am Menschen erscheinen vielfach uneinheitlich. Ältere Forscher, wie *Ferichs* und *Lehmann,* beobachteten nach Coffein ein starkes Pulsieren der Arterien, einen harten, frequenten z. T. irregulären Puls. *Caron*[2], *Leblond*[3], *Wagner*[4], *Parisot*[5], *Lehmann* und *Wilhelm*[6], *Riegel*[7] und viele andere, die Coffein teils durch Injektion subkutan, teils per os zu sich nahmen, stellten fast einheitlich eine Pulsverlangsamung fest. Wenngleich auch einige Berichte vorliegen, nach denen Coffein eine Pulsbeschleunigung bewirkte, so gilt doch heute allgemein die Ansicht, daß Coffein am gesunden Menschen bei mittleren Gaben eine Abnahme der Pulsfrequenz verursacht.

Zu anderen Ergebnissen gelangte man bei Versuchen am Tier. *Kurzak*[8] und *Leven*[9] beobachteten eine Steigerung der Pulsfrequenz. *Johannsen* beschreibt nach Coffein eine anfängliche Erhöhung und danach Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Wagner konnte nicht immer einheitliche Ergebnisse erzielen; er sah nach hohen Dosen eine Beschleunigung, sonst eine Verlangsamung des Pulses; und er folgerte aus seinen Versuchen, daß Coffein eine zentrale Wirkung auf den Nervus vagus und eine Wirkung auf den Beschleunigungsapparat des Herzens ausübt.

Bock[10] stellte bei kleineren Coffeingaben eine Pulsverlangsamung, bei hohen Coffeinmengen eine Pulsbeschleunigung fest. Er kommt zu ähnlichen Schlußfolgerungen wie *Wagner,* indem er zwischen einer Vaguswirkung und einer direkten Herzwirkung des Coffeins unterscheidet. Bei durchtrenntem Vagus sah er immer eine Pulserhöhung.

Sollmann[11] und *Pilcher*[11] bestätigten durch ihre Versuche an Hunden die Angaben von *Wagner.*

Cushny und *v. Naten*[12] experimentierten mit Hunden und kamen zu der Ansicht, daß die durch Coffein hervorgerufene Herzbeschleunigung als eine Wirkung auf die Herzmuskulatur betrachtet werden müsse, daß aber eine Wirkung auf die Endigungen der beschleunigenden Herznerven (N. accelerans) nicht ausgeschlossen werden könne. Als therapeutisch wichtigste Wirkung der Purinkörper gilt die Wirkung auf die Coronargefäße. So konnten *F. Meyer*[13] und ebenso *Sakai* und *Saneyoschi*[14] am Säugetierherzen in situ, also bei erhaltener zentraler Innervation, eine bedeutende Zunahme der Coronardurchströmung nach Coffein und Theobromin nachweisen.

Es würde zu weit führen, wollten wir die im einzelnen erschienenen Arbeiten über die Purinderivate besprechen. Es sei deshalb in dieser Beziehung nur noch das zusammengestellt, was heute als allgemeine Anschauung über die Gefäß- und Herzwirkung des Coffeins gilt. So steht fest, daß Coffein eine anregende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausübt. Was das Vasomotorenzentrum anbelangt, so wird dieses durch Coffein schwach erregt, und es kommt zu einer Verengung der von ihm gesteuerten Gefäße. Im Gegensatz hierzu steht die Wirkung des Coffeins auf das periphere Gefäßsystem, indem es hier offenbar durch direkte Beeinflussung der Gefäßwandmuskulatur im Sinne einer Erschlaffung wirkt.

In bezug auf das Herz in situ geht allgemein die Ansicht dahin, daß kleinere und mittlere Gaben von Coffein durch Erregung des N. vagus, welcher die Reizbildung am Herzen im Sinus- und Tawaraknoten hemmt, die Pulsfrequenz herabsetzen. Große Dosen von Coffein verursachen am Menschen wie am Tier eine Steigerung der Pulsfrequenz, indem diese wahrscheinlich direkt auf die Herzmuskulatur und vielleicht auch auf den darin befindlichen nervösen Apparat wirken. Die Frage nach einer Symphathikus errengenden oder lähmenden Wirkungskomponente ist noch ungeklärt.

Vielfach wird angenommen, daß der therapeutische Wert des Coffeins in seiner indirekten Wirkung auf das Herz liegt. Nach *Handovsky* und *E. Meyer*[15] besteht die indirekte Steigerung der Herzleistung darin, daß infolge Verengung der Eingeweidegefäße dem rechten Herzen mehr Blut zuströmt; dadurch kommt es sekundär zu einer Verbesserung der Herzarbeit, die noch durch die peripher angreifende Erweiterung der Herzkranzgefäße begünstigt wird. Die noch umstrittene Tonussteigerung soll das Minutenvolumen bessern.

Das andere von uns untersuchte Purinderivat hat in der Wissenschaft längst nicht das Interesse gefunden wie das Coffein. Arbeiten, die allein oder vorwiegend dem Theobromin gewidmet sind, sind nur sehr wenige vorhanden.

Nach *Geisler*[16] scheint Theobromin in therapeutischen Dosen die Pulsfrequenz nicht zu ändern. *Cohnstein*[17] fand bei Katzen zweimal eine Zunahme der Pulsfrequenz. *Impens*[18] stellte bei Katzen- und Kaninchenversuchen nach Injektion von Theobromindoppelsalzen ebenfalls eine Pulsbeschleunigung fest. *Albanese*[19] konnte dieses an Säugetieren bestätigen.

In den Lehrbüchern der Pharmakologie wird Theobromin, eigentlich ohne jede nähere Begründung, eine zentral erregende und zentrale vasokonstriktorische Wirkung abgesprochen; dagegen soll es die periphere Vasodilatation besonders an den Kranzgefäßen fördern. In der Therapie wird dem Theobromin bei der Behandlung Herzkranker vor dem Coffein der Vorzug gegeben, weil dieses Purinderivat keine periphere Widerstandserhöhung und damit keine erneute Belastung des Herzens verursachen soll. Bei Anfällen von Angina pectoris scheint Theobromin nicht anwendbar zu sein, da es bei der ausschließlich geübten peroralen Anwendung viel zu langsam resorbiert wird, um den Gefäßkrampf beseitigen zu können. Dagegen wird Theobromin gern als Prophylaktikum

gegeben, denn es mildert die stenokardischen Anfälle deutlich, wie dies *Askanazy*[20] nachgewiesen hat.

Ob der primäre Angriffspunkt eines Pharmacons im Nervensystem, im Herzen oder im Gefäßsystem liegt, läßt sich niemals ohne weiteres entscheiden. Einen wesentlichen Beitrag für die Feststellung der Wirksamkeit von Substanzen in dieser Richtung haben die am isolierten Herzen durchgeführten Versuche geliefert. Sie gestatten eine Analyse der am Herzen selbst angreifenden Giftwirkungen und charakterisieren sie als unmittelbare Veränderungen der Herztätigkeit, weil die Vorgänge hier unabhängig von Einflüssen des Zentralnervensystems und oft auch mit gleichzeitigen Veränderungen im Gefäßsystem ablaufen. Obwohl von vielen Präparaten zahlreiche Versuche am isolierten Warmblüterherzen vorliegen, ist dies von der Herzwirkung vor allem für Coffein und Theobromin nicht der Fall. Insbesondere wurde bisher nicht versucht, die Herzwirksamkeit beider Stoffe vergleichend zu bestimmen.

Die meisten Untersuchungen über Coffein wurden am Herzen von Kaltblütern wie Fröschen usw. durchgeführt, deren Ergebnisse aber erfahrungsgemäß oft von denen, die bei Warmblütern erzielt werden, abweichen. Einige Autoren berichten von einer Herabsetzung der Frequenz, die meisten allerdings von einer Steigerung. *Favel* und vor allem *Dreser*[21], der mit dem William'schen Apparat am Kaltblüterherzen Untersuchungen über Coffein anstellte, hat eine Zunahme der absoluten Herzkraft festgestellt und folgert daraus eine Vergrößerung der Länge bzw. des physiologischen Querschnittes des Herzmuskels. Dieses Ergebnis ist jedoch von anderen Autoren bisher nicht bestätigt worden.

Hedbohm[22], der nach der Methode von Langendorff am Warmblüterherzen zahlreiche Versuche über „die Wirkung gewisser Pflanzengifte", u. a. über Coffein, angestellt hat, glaubt eine Steigerung der Hertätigkeit, die er in der Pulsbeschleunigung sieht, auf die erhöhte Zirkulation in den Coronargefäßen zurückführen zu können.

Eine sehr bemerkenswerte und wohl auch die einzige Arbeit speziell über die Wirkung von Coffein und Teobromin am isolierten Herzen liegt von *Johannes Bock*[10] vor. Er nahm seine Untersuchungen nach einer von ihm selbst entwickelten Methode vor, bei der er den Kreislauf nur durch Herz und Lungen stattfinden läßt, wobei das linke Herz gegen einen konstanten mechanischen Widerstand arbeitet. Die Vorgänge in den Coronargefäßen können allerdings dabei nicht berücksichtigt werden. Der Autor kommt zu dem Ergebnis, daß die Wirkungen von Coffein und Theobromin auf das isolierte Herz der gleichen Art sind. Er glaubt folgern zu können, daß quantitativ gleiche Mengen der beiden Stoffe qualitative gleiche Wirkungen verursachen: Danach kommt es

1. durch Erregung der beschleunigenden Herzganglien zu einer Erhöhung der Pulsfrequenz und
2. je nach der Höhe der Dosis zu einer Verringerung der Elastizität der Herzmuskulatur, wodurch das Pulsvolumen abnimmt.

Unsere Versuche am isolierten Herz führten wir nach einer von *Langendorff* angegebenen Untersuchungsmethode mit Meerschweinherzen durch. Die technischen Einzelheiten der Apparatur können in der einschlägigen Literatur nachgelesen werden (vergl. *H. G. Zander*, Dissertation 1939). Über den Versuch selbts sei hier nur erwähnt, daß nach

Langendorff das aus dem Tierkörper entnommene Herz durch Speisung seiner Coronargefäße mit Ringerlösung überlebend erhalten wird. Durch eine Kanüle strömt unter gleichbleibendem Druck die Nährlösung in die Aorta. Die Aortenklappen schließen sich, und die Lösung muß den Weg durch die Coronargefäße nehmen. Aus dem rechten Vorhof fließt dann das Blut bzw. die Nährlösung ab und fällt in Tropfen, deren Zahl von der Weite der Coronargefäße abhängig ist, in ein Becherglas. Die Herzhöhlen sind leer, doch das Herz führt weiterhin seine rhythmischen Kontraktionen aus.

Ehe wir mit unseren Untersuchungen über die Wirkung von Coffein und Theobromin auf das isolierte Herz begannen, führten wir eine Reihe von Vorversuchen durch, um Genaueres über die Tätigkeit der isolierten Herzen am Langendorff-Apparat zu ersehen, und um so Anhaltspunkte für die Beurteilung der unter dem Einfluß von Coffein und Theobromin sclagenden Herzen zu haben. Für unsere Vorversuche speisten wir unsere Herzen mit einer Tyrode-Lösung von folgender Zusammensetzung:

Aqua destillata	1000 g
Na Cl	8,6 g
Ca Cl_2	0,24 g
K Cl	0,22 g
Na H C O_3	1,0 g
Dextrose	1,0 g

Wir begnügten uns bei den Vorversuchen zunächst mit der Beurteilung des Coronardurchflusses, indem wir die Zahl der von der Herzspitze pro Minute abfallenden Tropfen fortlaufend zählten. Die Auszählung der Tropfen begann 10 Minuten nach Beginn der Speisung des isolierten Herzens mit der Nährlösung. Nach 10 Minuten wurde fortlaufend im Zeitabstand von zwei Minuten die jeweilige Tropfenzahl pro Minute gezählt. Jedes Herz wurde eine Stunde lang beobachtet, da sich später gewöhnlich eine rasche Verminderung der Tropfenzahl einstellte. Gleichzeitig ließ die Herztätigkeit stark nach und die Herzen standen schließlich in Diastole still. Die durchschnittliche Lebensdauer der Präparate betrug eineinhalb Stunden. Wir geben die Werte für zehn Versuche wieder:

Tabelle I

Zeit in Minuten:												
10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Tropfenzahl pro Minute:												
50	48	48	60	72	72	72	71	70	69	69	64	62
56	42	34	33	29	27	23	21	20	20	20	20	20
76	66	70	70	68	68	67	70	70	70	70	70	70
61	59	66	66	82	68	64	51	50	48	48	48	48
53	42	40	42	40	50	48	48	48	48	48	46	45
72	76	80	52	51	53	56	54	54	54	54	54	46
50	46	44	44	47	48	50	47	47	47	47	46	46
42	49	53	41	36	36	34	32	32	32	32	30	28
38	42	42	46	44	40	38	36	37	36	36	36	34
68	64	62	58	60	60	60	59	54	54	49	50	49

Zeit in Minuten:												
36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
Tropfenzahl pro Minute:												
62	62	62	62	60	56	55	55	54	52	51	51	49
18	18	18	17	17	17	16	16	15	15	15	15	14
70	69	69	69	69	69	69	70	68	68	64	62	62
48	48	47	42	42	42	37	37	34	32	30	30	30
45	45	45	45	46	46	46	46	45	45	42	39	39
44	38	36	34	30	25	25	25	25	24	22	22	20
46	46	44	40	36	36	36	34	33	32	32	29	22
28	28	24	23	21	20	19	19	19	18	18	18	16
32	32	30	30	29	26	25	24	24	23	22	22	22
48	48	48	48	50	48	50	48	48	49	49	50	48

Aus diesen und aus einigen weiteren Versuchen ging hervor, daß die mit der Tyrodelösung gespeisten Herzen im Mittel etwa 20 Minuten nach der Entnahme aus dem Tierkörper eine zeitlang konstante oder langsam abfallende Werte der Tropfenmenge ergaben.

Bei drei von im ganzen 20 derartigen Vorversuchen zeigten sich schnell abfallende Werte für die Tropfenzahl und baldiger Stillstand der Herzen. Bei zwei Versuchen erhielten wir unwahrscheinlich hohe und unregelmäßige Werte. Auch war die Tätigkeit der Herzen hinsichtlich Frequenz, Rhythmus und Größe der Amplitude dauernden Schwankungen unterworfen.

Die Frequenz der Herzen, deren Tropfenwerte umstehend wiedergegeben sind, fanden wir für die einzelnen Herzen verschieden, was durch Faktoren wie Alter und Konstitution der Tiere bedingt zu sein scheint. Auch die Art der Narkose, die Witterung und nicht zuletzt die Fertigkeit bei der Präparation der Herzen selbst sind die wichtigsten Faktoren, die für das verschiedene Überleben der Tierherzen von Bedeutung sind.

Leider war es uns nicht möglich, stets Tiere gleicher Art, gleichen Alters, gleicher Ernährung und gleichen Gewichtes zu erhalten. Es ist anzunehmen, daß dadurch sehr viel einheitlichere Werte erzielt worden wären. So viel ließ sich aber feststellen, daß für die Präparation der Herzen und für das Gelingen des Versuchs Meerschweine im Gewicht zwischen 450 und 550 g besonders geeignet sind. Sowohl die Herzen größerer als auch die Herzen kleinerer Tiere zeigten auffällig oft starke Unregelmäßigkeiten in ihrer Tätigkeit und eine auffällig kurze Lebensdauer. Die Herzfrequenz lag bei den meisten Herzen zwischen 180 und 220 pro Minute. Bei einigen großen und wahrscheinlich alten Tieren fanden wir eine Pulsfrequenz von 140 bis 160 pro Minute.

Auf Grund der eben geschilderten Ergebnisse der Vorversuche wurden die Versuche mit Coffein- und Theobrominzusätzen zur Durchströmungsflüssigkeit folgendermaßen vorgenommen: Nachdem die Herzen entnommen worden waren, wurden sie zunächst zehn Minuten lang in der Apparatur mit reiner Tyrodelösung durchströmt. Sodann wurde

mit der Zählung der sich von der Herzspitze ablösenden Tropfen begonnen. Es wurde zunächst 15 Minuten lang im Abstand von zwei Minuten die Tropfenzahl bei der Durchströmung mit Tyrodelösung festgestellt. Danach wurde auf eine Coffein oder Theobromin enthaltende Tyrodelösung umgeschaltet und weiterhin in Abständen von zwei Minuten der Coronardurchfluß bestimmt.

Tabelle II

Nr.	Präparat	Konz. an Coffein in mg/L	Tropfenzahl bei reiner Ringerlösung nach Min.: 10	12	14	16	18	20	22	24	Tropfenzahl nach Umschaltung auf Ringerlösung + Zusatz n. Min.: 26	28	30	32	34	36	38	40
1.	Coffeinum hydrochloric.	10	66	70	66	58	55	58	57	56	55	54	53	53	48	44	43	
2.	„	20	72	82	84	72	72	72	66	66	67	68	68	68	65	60	60	59
3.	„	25	29	27	24	23	24	28	29	29	28	29	30	32	35	35	35	39
4.	„	30	40	38	38	46	46	50	52	52	54	56	59	59	59	58	57	56
5.	„	35	54	50	48	46	44	44	44	44	46	48	50	54	60	62	58	56
6.	„	40	64	64	70	72	64	62	60	60	64	68	72	76	74	68	68	60
7.	„	50	50	56	62	70	70	70	70	70	76	82	84	84	79	79	77	75
8.	„	75	76	78	70	68	68	65	64	64	68	80	88	73	60	64	62	68
9.	„	85	102	98	82	86	68	62	62	62	70	88	88	73	73	60	64	64
10.	„	100	68	58	60	56	50	42	34	34	36	46	50	50	42	44	42	40
11.	„	125	48	44	40	36	32	28	26	24	26	34	47	40	41	40	36	33
12.	„	150	36	30	30	30	32	30	29	29	35	40	48	34	33	33	26	24
13.	„	175	73	92	84	78	60	58	58	58	60	68	78	64	52	43	36	27
14.	„	200	42	52	52	54	50	50	50	50	55	65	72	72	63	50	42	32
15.	„	225	60	62	59	66	68	70	64	64	68	80	84	70	66	42	30	26
16.	„	250	92	88	73	70	70	68	68	68	76	98	110	100	86	72	58	21

Tabelle III

Nr.	Präparat	Konz. an Theobromin in mg/L	Tropfenzahl bei reiner Ringerlösung nach Min.: 10	12	14	16	18	20	22	24	Tropfenzahl nach Umschaltung auf Ringerlösung + Zusatz n. Min.: 26	28	30	32	34	36	38	40
1.	Theobromino natr. acet.	10	82	86	87	87	87	84	84	83	82	82	82	83	79	79	77	77
2.	„	20	53	57	53	49	44	44	41	41	41	40	41	40	40	36	36	36
3.	„	25	53	53	49	50	50	49	49	49	48	49	51	52	53	53	53	53
4.	„	30	61	56	72	72	57	53	54	54	55	57	59	59	59	63	63	62
5.	„	35	43	43	43	39	39	39	37	37	39	41	41	44	49	49	49	47
6.	„	50	37	41	41	37	34	32	30	30	30	34	34	39	39	41	41	39
7.	„	100	70	70	69	68	66	60	56	56	59	60	68	78	78	69	66	66
8.	„	150	60	60	60	60	58	56	56	56	57	63	71	77	77	77	70	68
9.	„	200	56	46	42	38	32	26	26	26	26	30	32	41	41	39	33	33
10.	„	250	24	24	26	30	36	28	28	28	34	40	46	38	38	34	28	26

Aus der Tabelle II geht zunächst hervor, daß ein Coffeinzusatz von 10 mg pro Liter Durchströmungsflüssigkeit noch keinen Einfluß auf die

Coronargefäße ausübt. Erst die doppelte Menge führt zu einer eben erkennbaren Zunahme der Tropfenzahl. Bei weiterer Erhöhung der Coffeinmenge nimmt die Wirkung auf die Coronargefäße zu. So bewirkt die Coffeinkonzentration von 35 mg pro Liter bereits eine sehr deutliche Zunahme der Tropfenzahl, die bis 50% der Norm betragen kann. Höhere Coffeinkonzentrationen wirken nur wenig stärker. Quantitative Angaben snd jedoch schwierig, da die Versuche zeigten, daß prozentual besonders starke Zunahmen der Tropfenzahlen dann erhalten wurden, wenn die Normalwerte niedrig lagen. Da eine Erweiterung der Coronargefäße über ein gewisses Maß hinaus nicht möglich ist, ist dieser Befund nicht weiter verwunderlich. Bei den meisten Herzen wurden normalerweise Tropfenzahlen von 50 — 70 pro Minute gefunden. Da der Durchströmungsdruck bei allen Versuchen der gleiche war (80 cm Wasser), so können gelegentliche stärkere Abweichungen von diesen Werten außer durch die Größe und Form der Herzen (Abtropffläche) durch den wechselnden Tonus der Coronargefäße bedingt sein. Für diese letztere Annahme spricht vielleicht der erwähnte Befund, daß prozentual besonders starke Tropfenvermehrungen bei niedrigen Ausgangswerten beobachtet werden.

Die Tabelle II zeigt noch, daß höhere Coffeinkonzentrationen (etwa ab 75 mg pro Liter) zwar zu einer raschen und starken Vermehrung der Tropfenzahl führen, daß aber diese trotz fortgesetzter Durchströmung mit der coffeinhaltigen Nährlösung nach kurzer Zeit nachläßt. Bei sehr hohen Coffeinkonzentrationen (etwa ab 150—175 mg pro Liter) kommt es sogar regelmäßig dazu, daß die Tropfenzahl nach einiger Zeit erheblich kleiner wird, als vorher bei der Durchströmung mit reiner Tyrodelösung. Es dürfte sich jedoch hierbei wohl nicht darum handeln, daß die Coronargefäße nach anfänglicher starker Erweiterung sich spastisch verengen, sondern es hängt die Abnahme der Tropfenzahl wahrscheinlich mit einer durch die hohen Coffeinkonzentrationen verursachten Schädigung der Herzmuskulatur zusammen. Jedenfalls kam es bei Fortsetzung der Durchströmung mit der coffeinhaltigen Lösung gewöhnlich rasch zum systolischen Herzstillstand. Eigenartigerweise nahm ferner der Herztonus auch noch einige Zeit nach eingetretenem Herzstillstand oft noch erheblich zu, wie Versuche zeigten, bei denen die Herzspitze mit einem Schreibhebel verbunden wurde, so daß die Herzbewegungen auf ein Kymographion übertragen werden konnten. Dieser Befund erinnert in mancher Hinsicht an die Coffeinkontraktur von quergestreiften Froschmuskeln.

Die Tabelle III zeigt, daß Theobromin ebenfalls erweiternd auf die Coronargefäße wirkt. Diese Wirkung beginnt bei einer Konzentration von 25 mg pro Liter. Höhere Konzentrationen wirken etwas stärker, jedoch scheint Theobromin im ganzen etwas schwächer als Coffein auf die Coronargefäße zu wirken. Besonders deutliche und anhaltende Zunahme der Durchströmungsgeschwindigkeit erzielt man erst bei Theobrominkonzentrationen von 50 bis 150 mg pro Liter. Bei noch höherem Theobromingehalt der Nährlösung findet man ähnlich wie bei Coffein, daß die Tropfenzahl nach kurzer Zunahme wieder abnimmt und schließlich unter die Norm absinkt.

Steigerungen der Herzfrequenz sahen wir sowohl bei Coffein als auch bei Theobromin. Das Einsetzen der Herzbeschleunigung nach Umschaltung von Tyrodelösung auf das zu untersuchende Präparat war recht verschieden. Es scheint, daß individuelle Empfindlichkeiten der verschiedenen Herzen hierbei eine Rolle spielen. Bei hohen Konzentrationen besonders von Coffein wurde oft eine ganz beträchtliche Herzbeschleunigung (von 180 auf 320) z. T. mit Arhythmien beobachtet, und gleichzeitig nahm die Diastole der Herzen ab. Wenn wir nicht rechtzeitig auf Ringerlösung zurückschalteten, kam es bald zu Stillstand der Kammern in Systole, einige Zeit andauerndem Vorhofflimmern und schließlich zu völligem Stillstand der Herzen. Bei den Versuchen mit Theobromin waren diese Erscheinungen nicht so ausgeprägt; sie zeigten sich meist erst, wenn das Herz zum zweiten oder dritten Mal für 10 bis 20 Minuten mit einer Theobromin in höherer Konzentration enthaltenden Tyrodelösung gespeist wurde. Bei mittleren Gaben von Coffein bis zu 50 mg, von Theobromin bis zu 75 mg, sahen wir neben einer Pulsbeschleunigung gelegentlich auch eine Vergrößerung der Herzamplitude, die bei höheren Dosen nicht mehr festzustellen war. Einige Male kam es, häufiger bei Coffein, auch bei mittleren Gaben zu schnellem systolischen Stillstand der Herzen. Häufig sahen wir sowohl bei den Versuchen mit Coffein als auch mit Theobromin nach Zurückschaltung auf reine Tyrodelösung eine Abnahme der Frequenz bei gleichmäßiger Herztätigkeit, bis plötzlich eine weitere starke Abnahme der Frequenz mit starker Verbreiterung der Amplituden, Arhythmien, zeitweiliger Herzblock und schließlich diastolischer Herzstillstand eintraten. Schalteten wir am noch schlagenden Herzen wieder auf Coffein- oder Theobrominlösung um, so stieg die Pulsfrequenz meist rasch wieder an, und die Herztätigkeit wurde wieder normal.

In einigen Fällen wurde beobachtet, daß die bei der Herausnahme aus dem Tierkörper geschädigten Herzen, die langsam und unregelmäßig schlugen, von Coffein wie von Theobromin zu gleichmäßigem frequenten Schlagen veranlaßt wurden. So gelang es z. B. auch, ein Herz, das zunächst bei Speisung mit Tyrodelösung die Tätigkeit allmählich ganz einstellte, durch Durchströmung mit einer Theobrominlösung von 75 mg pro Liter zu erneutem frequenten Schlagen anzuregen.

Die herzfördernde Wirkung der beiden Purinderivate läßt sich also nach diesen Untersuchungen besonders am geschädigten Herzen, dessen Tätigkeit wieder normal wird, erkennen. Dies geht auch daraus hervor, daß zeitweiliges Durchströmen isolierter Herzen mit coffein- oder theobrominhaltigen Nährlösungen zu einer merklichen Verlängerung der Lebensdauer der Herzen führt. Während die in der gesamten Versuchszeit nur mit reiner Tyrodelösung durchströmten Meerschweinherzen durchschnittlich eineinhalb Stunden regelmäßig arbeiteten, war dies bei den Versuchen mit Coffein oder Theobromin drei und mehr Stunden hindurch der Fall.

Zusammenfassung:

Untersuchungen am isolierten Meerschweinherzen ergeben, daß Coffein und Theobromin in niedrigen Dosen erweiternd auf die Coronargefäße wirken. Beide Präparate wirken ferner von einer gewissen Kon-

zentration ab beschleunigend auf die Herztätigkeit. Die Herzfrequenz nimmt mit steigender Konzentration von Coffein und Theobromin zu. Schließlich kommt es jedoch nach einer aufs höchste gesteigerten Frequenz zu Arhythmien, Herzblock und systolischem Stillstand. Die Tätigkeit geschädigter Herzen kann durch beide Purinderivate gebessert werden. Es kommt außer zu Herzbeschleunigungen auch zum Verschwinden von Rhythmusstörungen.

Herrn Professor Dr. Oelkers möchte ich an dieser Stelle herzlich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit danken.

LITERATUR

1. *Johannsen:* Diss. Dorpat 1869.
2. *Caron:* Arch. de physiol. norm. et pathol. 1/172.
3. *Leblond:* Etude physiol. et therap. de la caféine.
4. *Wagner:* Diss. Berlin 1885.
5. *Parisot:* (L'action de la caféine) Thèse de Paris 1890.
6. *Lehmann u. Wilhelm:* Arch. f. Hygiene 32, S. 320.
7. *Riegel:* Berliner klin. Wschr. 1884, S. 289.
8. *Kurzak:* Zeitschr. d. k. k. Gesellschaft d. Ärzte zu Wien, 16/625 (1860).
9. *Leven:* Arch. de physiol. norm. et pathol. 1, 179 (1868).
10. *Bock:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 43, S. 367. Handb. d. exp. Pharm. 1920, Bd. 2/1, S. 508.
11. *Sollmann u. J. D. Pilcher:* Journ. of Pharmacol. and experiment. Therap. 3, 28 (1911).
12. *Cushny u. v. Naten:* Arch. intern. de pharmacodyn 9, 169 (1901).
13. *Meyer:* Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912, S. 222.
14. *Sakai u. Saneyoshi:* Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., Bd. 78, S. 331.
15. *Handovsky u. E. Meyer:* Klin Wochenschr. 1, 1923,S. 82; 1924, S. 1352.
16. *Geisler:* Berlin. klin. Wochenschr. 1891, S. 420.
17. *Cohnstein:* Diss. Berlin 1892, S. 21.
18. *Impens:* Arch. intern. de pharmacodyn 9/41 (1901).
19. *Albanese:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 43, S. 309 (1900).
20. *Askancy:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1895.
21. *Dreser:* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, S. 221.
22. *Hedbohm:* Skand. Arch. f.Physiol., Bd. 9, S. 1.
23. *Zander:* Diss. Hamburg 1939.
24. *Meyer-Gottlieb:* Exper. Pharmakol. 9. Aufl., S. 394.

LEBENSLAUF

Am 2. August 1911 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Franz Michaelis in Nordhausen a. H. geboren. Im Herbst 1933 legte ich als Externer an der Arnoldi-Schule in Gotha die Reifeprüfung ab. Vom S. S. 1934 ab widmete ich mich dem Studium der Zahnmedizin. Ich studierte in Freiburg, Breslau und Hamburg. Im Herbst 1938 erhielt ich meine Bestallung als Zahnarzt.

Hans Michaelis